

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van het diergeneesmiddel, diersoorten, toedieningsweg, aanvragers/houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Werkzaam bestanddeel	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Oostenrijk	Intervet GesmbH Siemensstrasse 107 1210 Wien Oostenrijk	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
België	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Bulgarije	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	РЕСФЛОР 300/16,5 мг/мл Разтвор за инжективно приложение при едри преживни животни	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Cyprus	Schering-Plough S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Griekenland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Tsjechië	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor injekční roztok pro skot	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Denemarken	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Werkzaam bestanddeel	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Estland	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Finland	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Frankrijk	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucouzé Frankrijk	RESFLOR SOLUTION INJECTABLE	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Duitsland	Intervet Deutschland GmbH Feldstraße 1a D-85716 Unterschleißheim Duitsland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Lösung zur Injektion für Rinder	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Griekenland	Intervet Hellas S.A. 63, Agiou Dimitriou street 17456 Alimos Griekenland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Ενέσιμο Διάλυμα για βοοειδή	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Hongarije	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	RESFLOR INJEKCIÓS OLDAT	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Werkzaam bestanddeel	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Ierland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Rd. Dublin 24 Ierland	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Italië	Intervet MSD Santé Animale 7 Rue Olivier de Serres Angers Technopole CS 17144 49071 Beaucoz�� Frankrijk	RESFLOR 300/ 16,5 mg/mL SOLUZIONE INIETTABILE per bovini	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Letland	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Litouwen	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Luxemburg	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor 300, 16,5 mg/mL solution injectable pour bovines	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Nederland	Intervet Nederland B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor 300, 16,5 mg/mL oplossing voor injectie voor runderen	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Werkzaam bestanddeel	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Noorwegen	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor vet. injection, solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Polen	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor 300/16,5 mg/mL roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Portugal	MSD Animal Health, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 2770-192 Paço de Arcos Portugal	RESFLOR 300/16,5 mg/mL Solução Injectável para Bovinos	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Roemenië	Intervet Romania s.r.l. Soseua de Centura no. 13A Comuna Chiajna Judet Ilfov Roemenië	RESFLOR 300/16.5 mg/mL solutie injectabila pentru bovine	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Slowakije	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor injekčný roztok pre hovädzí dobytok	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Slovenië	Intervet International B.V. Wim de Koerverstraat 35 5831 AN Boxmeer Nederland	Resflor 300/16,5 mg/mL raztopina za injiciranje za govedo	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Werkzaam bestanddeel	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Spanje	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Polígono Industrial El Montalvo I c/Zeppelin nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada – Salamanca Spanje	RESFLOR SOLUCIÓN INYECTABLE	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan
Verenigd Koninkrijk	Intervet UK Ltd. Walton Manor, Walton Milton Keynes MK7 7AJ Verenigd Koninkrijk	RESFLOR 300/16.5 mg/mL Solution for Injection for Cattle	Florfenicol, flunixin	Oplossing voor injectie	300 mg/ml 16.5 mg/ml	Rund	Subcutaan

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Resflor injecteerbare oplossing en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Resflor injecteerbare oplossing (hierna 'Resflor' genoemd) is een oplossing voor injectie voor gebruik bij rundvee die florfenicol en flunixinine als werkzame stoffen bevat. Het middel is geïndiceerd voor de behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni* die gepaard gaan met koorts. Een enkelvoudige onderhuidse injectie met 40 mg florfenicol en 2,2 mg flunixinine per kg lichaamsgewicht (lg) wordt aanbevolen (2 ml/15 kg lg).

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen, Intervet International BV, heeft een aanvraag ingediend voor een type II-wijziging om *Mycoplasma bovis* als doelpathogeen toe te voegen. De aanvraag werd ingediend namens Frankrijk als rapporterende lidstaat en namens België, Bulgarije, Cyprus, Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië en het Verenigd Koninkrijk als betrokken lidstaten. De wijzigingsprocedure (FR/V/0167/01/II/017) werd op 28 januari 2013 ingeleid.

Tijdens de wijzigingsprocedure bij de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik) (CMD(v)) werd door Denemarken en Duitsland een potentieel ernstig risico voor de diergezondheid vastgesteld met betrekking tot het aantonen van de werkzaamheid in de klinische onderzoeken en de onderbouwing van de aanbevolen behandelingsdosis van Resflor bij de behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Mycoplasma bovis*, die gepaard kan gaan met een verhoogd risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie.

Het probleem werd niet opgelost en daarom werd op 6 november 2013 een CMD(v)-procedure overeenkomstig artikel 13, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie ingeleid. Toen bleek dat de rapporterende lidstaat en de betrokken lidstaten niet tot overeenstemming konden komen over de wijziging, heeft Frankrijk de zaak doorverwezen naar het CVMP overeenkomstig artikel 13, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie.

2. Beoordeling van de overgelegde gegevens

In verband met de door Denemarken en Duitsland opgeworpen bedenkingen, werd de vergunninghouder verzocht om alle beschikbare werkzaamheidsgegevens voor Resflor over te leggen, samen met een onderbouwing van de aanbevolen behandelingsdosis en de geschiktheid van de onderzoeksofzet voor het in 2012 uitgevoerde centrale immuniteitsonderzoek. Daarnaast moest de vergunninghouder ingaan op de mogelijkheid dat het gebruik van het product tegen *M. bovis* kan bijdragen aan het risico op het ontstaan van antimicrobiële resistentie of dit risico kan verhogen.

MIC-gegevens en ontwikkeling van resistentie van *M. bovis* tegen florfenicol

Op dit moment is er geen gestandaardiseerde methode om de minimale remmingsconcentratie (minimum inhibitory concentration - MIC) van florfenicol tegen *M. bovis* te bepalen. Op basis van de door de vergunninghouder verstrekte preklinische gegevens varieerden de MIC's van florfenicol tegen *M. bovis*-stammen die tussen 2007 en 2013 in verschillende EU-lidstaten waren geïsoleerd tussen 0,5 en >64 µg/ml. De MIC₉₀ van de totale populatie van *M. bovis* was 4 µg/ml.

M. bovis is met de voor Resflor aanbevolen blootstellingswaarde aan florfenicol blootgesteld gedurende bijna twee decennia. Er kan niet uit de beschikbare gegevens worden geconcludeerd dat de gevoeligheid van *M. bovis* tijdens deze periode is afgenomen.

Er wordt geen bijzonder risico op verhoging van de gevoeligheid van *M. bovis* voor florfenicol verwacht door het gebruik van Resflor in de aanbevolen dosis. Omdat elk gebruik van een antibioticum zal leiden tot toename van resistentie dient echter altijd behoedzaam gebruik te worden aangeraden.

Klinische gegevens

De werkzaamheid van Resflor tegen luchtweginfectie veroorzaakt door *M. bovis* werd aangetoond in twee experimentele modellen (uitgevoerd in 2008 en 2012) en twee klinische veldonderzoeken (uitgevoerd in 2004 en 2005).

Het in 2008 uitgevoerde experimentele onderzoek was geblindeerd, gerandomiseerd en conform goede klinische praktijk (GCP). Om de interne validiteit van het onderzoek te waarborgen, werd het geteste product Resflor vergeleken met een negatieve controlegroep (zoutoplossing). Er werd eveneens gebruikgemaakt van een positieve controlegroep die werd behandeld met een florfenicol-monoprodukt, waarbij echter dient te worden opgemerkt dat dit produkt niet is goedgekeurd voor de behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *M. bovis*. Het onderzoek bevestigde de superioriteit van Resflor ten opzichte van placebo (zoutoplossing) voor de behandeling van door *M. bovis* geïnduceerde luchtwegaandoeningen bij rundvee (bovine respiratory disease (BRD)). Daarnaast was bij met Resflor behandelde kalveren sprake van een snellere afname van de koorts en de gedragsscore gedurende de eerste 9 uur in vergelijking met kalveren die alleen met florfenicol waren behandeld. Derhalve toonde het onderzoek ook het therapeutische voordeel aan van het gebruik van een vaste combinatie van 40 mg florfenicol en 2,2 mg flunixin per kg lg (Resflor) in vergelijking met alleen 40 mg florfenicol per kg lg.

Het in 2012 uitgevoerde centrale immuniteitsmodel was gerandomiseerd, geblindeerd en conform GCP. De geteste groep werd vergeleken met twee controlegroepen, één negatieve controle (zoutoplossing) en een positieve controle. Het referentiemiddel in de positieve controlegroep bevatte tulathromycine en is goedgekeurd voor de behandeling en preventie van BRD in verband met *M. bovis*. Het kon echter in dit onderzoek niet alleen worden gebruikt, aangezien dit een voordeel zou hebben gegeven aan het geteste produkt, wat een gecombineerd produkt is van florfenicol en flunixin. Derhalve werd gelijktijdig met het tulathromycine-produkt een flunixin-produkt toegediend om de vergelijkbaarheid van de behandelingsgroepen te verzekeren. Dit is in overeenstemming met de aanbevelingen van het CVMP-richtsnoer betreffende statistische principes (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)¹ voor het vermijden van vertekening.

De nacontrole van dieren was lang genoeg om dezelfde klinische ziekteprogressie in de controlegroep waar te nemen als in het veld. De einduitkomst en het risico op recidief werden beoordeeld wanneer het antimicrobiële effect van Resflor was uitgewerkt. De succespercentages op dag 4 en dag 7 (primaire eindpunten) waren significant hoger in de groep die Resflor kreeg dan in de groep die zoutoplossing kreeg (dag 4: Resflor 96,9% versus zoutoplossing 61,9%; dag 7: Resflor 92,2% versus zoutoplossing 47,6%; $p < 0,0001$ – Fischer's exact test). De non-inferioriteit qua succespercentage van Resflor ten opzichte van tulathromycine werd aangetoond op dag 4 en dag 7, aangezien de ondergrens van het 97,5%-betrouwbaarheidsinterval minder dan 15% was. Resflor wordt daarom beschouwd als superieur aan de behandeling met zoutoplossing en niet-inferieur aan de combinatie tulathromycine-flunixin.

¹ CVMP guideline on statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals) (EMA/CVMP/EWP/81976/2010)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/01/WC500120834.pdf

Het in 2004 uitgevoerde veldonderzoek was een onderzoek conform GCP waarbij een florfenicol-monoprodukt (40 mg/kg) en Resflor toegediend als enkelvoudige subcutane dosis voor de behandeling van luchtwegaandoeningen bij rundvee werden vergeleken. Dit onderzoek toonde de werkzaamheid aan van Resflor bij de behandeling van BRD in verband met belangrijke pathogenen. Voorafgaand aan behandeling was *Mannheimia haemolytica* het meest voorkomende pathogeen (142 isolaten). Daarna kwam *Mycoplasma bovis* met 63 isolaten, gevolgd door *Pasteurella multocida* (50 isolaten). Hoewel het florfenicol-monoprodukt dat als vergelijkingsmiddel werd gebruikt niet is goedgekeurd voor *M. bovis*-infecties, bleek het werkzaam te zijn in het in 2008 uitgevoerde experimentele *M. bovis*-model. Resflor bleek significant superieur te zijn aan alleen florfenicol, met een sterkere afname van koorts, een lagere incidentie van depressie en een betere ademhalingscore 6 uur na behandeling. Er kon geen significant verschil worden aangetoond in het cumulatieve succespercentage 4 tot 10 dagen na behandeling (79,4% bij alleen florfenicol versus 83,5% bij Resflor).

De vergunninghouder analyseerde dit onderzoek retrospectief opnieuw met de deelverzameling van gevallen die na inclusie positief waren getest op *M. bovis*. Geïncubeerde kalveren waren op dag 0 voorafgaand aan behandeling bemonsterd via diepe, beschermde laryngeale uitstrijkjes. Uit de resultaten blijkt dat het succespercentage in beide behandelde groepen van deze deelverzameling (84%) dicht in de buurt kwam van het succespercentage van de totale populatie (83,5% in de groep die Resflor kreeg en 79,4% in de groep die florfenicol-monoprodukt kreeg).

Bij het in 2005 uitgevoerde multicenter-onderzoek werd de werkzaamheid van het florfenicol-monoprodukt t.o.v. tulathromycine bij natuurlijk optredende uitbraken van BRD vergeleken. Omdat alleen het florfenicol-monoprodukt werd getest, kon het antimicrobiële effect van florfenicol alleen worden vergeleken met dat van tulathromycine. De antipyretische reactie op behandeling met tulathromycine of florfenicol was klinisch vergelijkbaar met statistisch significante verschillen ten gunste van florfenicol op dagen 2 en 3. Tegen het einde van het onderzoek (dag 18) waren 61 van de 87 gevallen (70,1%) met succes behandeld met florfenicol, in vergelijking met 68 op de 89 gevallen (76,4%) die met tulathromycine waren behandeld. De verschillen in dagelijkse faalpercentages vanaf dag 5 tot dag 18 tussen de twee behandelingsgroepen waren op geen van deze dagen statistisch significant, hetzelfde gold voor het totale verschil in cumulatieve faalpercentages van dag 5 tot dag 18 (29,9% vs. 23,6%; $p = 0,3682$).

Er is een aanvullende statistische analyse uitgevoerd om de non-inferioriteit van florfenicol in vergelijking met de positieve controle aan te tonen met betrekking tot het klinische genezingspercentage op dag 7. Falende behandelingen tussen dag 8 en dag 18 werden als recidieven beschouwd. Het klinische genezingspercentage in de florfenicol-groep (88,5%) werd vergeleken met dat van de tulathromycine-groep (82%) en op dag 7 werd significante non-inferioriteit bevestigd.

Bespreking

Er is weinig informatie over hoe farmacokinetische en farmacodynamische gegevens dienen te worden toegepast bij de behandeling van *M. bovis*-infecties. Op basis van het feit dat gevoeligheidstests op *Mycoplasma* bij dieren op dit moment niet gestandaardiseerd zijn (de 'werkelijke' MIC₉₀ kan niet niet zekerheid worden bepaald), dat geen MIC-breekpuntwaarden voor *Mycoplasma* spp. zijn goedgekeurd door het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en dat er geen goed vastgesteld farmacokinetisch/farmacodynamisch (PK/PD) verband is, kan geen conclusie worden getrokken over de voorspellende werkzaamheid van deze benadering. Er zijn te veel onzekerheden in de PK/PD-analyse om de dosis te kunnen onderbouwen. Daarom is de onderbouwing van de aanbevolen behandelingsdosis van een enkelvoudige injectie met 40 mg florfenicol en 2,2 mg flunixin per kg lg voor de behandeling van BRD in verband met *M. bovis* gebaseerd op de klinische gegevens. De twee experimentele onderzoeken en de retrospectieve analyses van veldonderzoeken laten zien dat de dosis

en de behandelingsduur van Resflor adequaat zijn voor de behandeling van BRD in verband met *M. bovis*. De ingediende onderzoeken worden geacht goed te zijn uitgevoerd.

Vanwege het ontbreken van een gestandaardiseerde methode om de MIC te bepalen, is het moeilijk om de resistentie-ontwikkeling in de verschillende publicaties te volgen. Op basis van de op dit moment beschikbare gegevens wordt geen bijzonder risico op toename van de gevoeligheid van *M. bovis* voor florfenicol verwacht door het gebruik van Resflor. Omdat elk gebruik van een antibioticum zal leiden tot toename van resistentie dient echter altijd behoedzaam gebruik te worden aangeraden.

3. Baten/risicobeoordeling

Beoordeling van de voordelen

De twee experimentele onderzoeken en de retrospectieve analyses van veldonderzoeken laten zien dat de aanbevolen dosis en behandelingsduur van Resflor adequaat zijn voor de behandeling van BRD in verband met *M. bovis*.

De goedkeuring van florfenicol voor de behandeling van luchtwegaandoeningen veroorzaakt door *M. bovis* zou het gebruik van zeer belangrijke antimicrobiële middelen vermijden en zou diensgevolge de selectiedruk verlagen voor het ontstaan van resistente stammen door het gebruik van andere klassen van antibiotica zoals macroliden en fluorochinolonen.

Op basis van de huidige kennis over *Mycoplasma*-infecties zal het gebruik van de combinatie van florfenicol met flunixin het klinische succespercentage t.o.v. van alleen een antibioticum verbeteren. Flunixin is één van de meest krachtige ontstekingsremmende stoffen op de markt en oefent belangrijke effecten uit op de pathofysiologie van door *M. bovis* veroorzaakte pneumonie, evenals op klinische parameters (snellere afname van rectale temperatuur en gedragsscore gedurende de eerste 9 uur in vergelijking met alleen florfenicol).

Beoordeling van de risico's

Bij deze verwijzingsprocedure werden de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, veiligheid voor de gebruiker, het milieurisico en residuen niet beoordeeld.

Resistentie

Vanwege het ontbreken van een gestandaardiseerde methode om de MIC te bepalen, is het moeilijk om de resistentie-ontwikkeling van *M. Bovis* tegen florfenicol te volgen.

Mycoplasma bovis is met de voor Resflor aanbevolen blootstellingswaarde aan florfenicol gedurende bijna twee decennia blootgesteld. Er kan niet uit de beschikbare gegevens worden geconcludeerd dat de gevoeligheid van *M. bovis* tijdens deze periode is afgenomen.

Er wordt geen bijzonder risico op afname van de gevoeligheid van *M. bovis* voor florfenicol verwacht door het gebruik van Resflor. Omdat elk gebruik van een antibioticum tot toename van resistentie zal leiden, dient echter altijd behoedzaam gebruik te worden aangeraden.

Risicobeheermaatregelen of risicobeperkende maatregelen

De waarschuwingen in de productinformatie blijven passend. Er zijn geen verdere risicobeheermaatregelen of risicobeperkende maatregelen vereist als gevolg van deze verwijzingsprocedure.

Beoordeling van de baten-risicoverhouding

Het klinische voordeel van Resflor bij de behandeling van BRD in verband met *M. bovis* is aangetoond en geen specifiek risico op antimicrobiële resistentie of anderssoortige risico's zijn vastgesteld bij gebruik van dit product.

Conclusie over de baten-risicoverhouding

De baten/risicoverhouding voor de toevoeging van *M. bovis* als vierde BRD-pathogeen aan de indicatie van Resflor wordt gunstig geacht.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het CVMP van mening was dat op basis van de klinische resultaten van het gegevenspakket (twee experimentele onderzoeken en twee veldonderzoeken) de dosis en behandelingsduur van Resflor bij de behandeling van BRD in verband met *M. bovis* passend zijn;
- het CVMP van mening was dat geen specifiek risico op antimicrobiële resistentie is vastgesteld bij het gebruik van dit product in de aanbevolen dosis,

heeft het CVMP geconcludeerd dat de algehele baten/risicoverhouding positief is en adviseert het CHMP tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van Resflor injecteerbare oplossing (zie bijlage I) waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de laatste versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zoals vermeld in bijlage III.

Bijlage III

Wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de eindversies die tot stand kwamen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep.